

Historia de las ataxias hereditarias y comentario sobre el legado de Hans Joachim Scherer

J. Berciano

Profesor emérito de Neurología, Universidad de Cantabria; Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Degenerativas (CIBERNED), Santander, España.

Este trabajo fue presentado en la reunión conjunta del Grupo de Estudio de Humanidades e Historia de la Neurología y la Comisión de Estudio de Ataxias y Paraparesias Espásticas Degenerativas en la LXX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, celebrada en Sevilla en noviembre de 2018.

RESUMEN

Introducción. Este artículo presenta la historia de la evolución del conocimiento sobre las enfermedades degenerativas del cerebelo y la paraparesia espástica hereditaria a lo largo de los últimos 150 años.

Desarrollo. Se han revisado las descripciones originales de los principales subtipos, que incluyen la ataxia de Friedreich, la paraparesia espástica hereditaria, la atrofia olivopontocerebelosa y la atrofia cerebelosa cortical. Ha recibido especial atención la primera descripción detallada de la degeneración nigroestriada propuesta por Hans Joachim Scherer, cuya trayectoria personal y científica también se aborda en este artículo. Se analizan las clasificaciones patológicas de la ataxia desde un punto de vista crítico; la clasificación clínico-genética actual de las ataxias se ha actualizado considerando los recientes descubrimientos a nivel molecular.

Conclusiones. Se observa un enorme progreso en el conocimiento de la nosología de las ataxias y paraparesias hereditarias, que actualmente comprenden unos 180 subtipos genéticos.

PALABRAS CLAVE

Ataxia, ataxia cerebelosa autosómica dominante, atrofia cerebelosa cortical, ataxia episódica, ataxia de Friedreich, Hans Joachim Scherer, paraparesia espástica hereditaria, ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío, atrofia multisistémica, nazismo, ataxia congénita no progresiva, atrofia olivopontocerebelosa, parkinsonismo, genes SCA, genes SPG, degeneración nigroestriada

Introducción

El término ataxia comprende un creciente número de síndromes degenerativos que pueden ser hereditarios o esporádicos y que se caracterizan por la pérdida del control cerebeloso del movimiento¹. En este estudio se ha analizado la evolución histórica del conocimiento de las ataxias y paraparesias degenerativas, para lo que hemos dividido esta revisión en cuatro partes²: 1) revisión del origen y el significado del término ataxia; 2) análisis de las principales entidades clínico-patológicas (es decir, ataxia de Friedreich [AF], paraparesia espástica hereditaria [PEH], atrofia olivopontocerebelosa [AOPC] y atrofia cerebelosa cortical [ACC]), presentadas en orden cronológico según su publicación; 3) resumen de las

aportaciones de Hans Joachim Scherer al conocimiento de la AOPC y la degeneración nigroestriada (DNE); y 4) por último, revisión de las diferentes propuestas de clasificación.

Desarrollo

Semántica y etimología de la ataxia

La semántica del término ataxia fue analizada con maestría por Bell y Carmichael³ en un artículo clave en el estudio de la ataxia, por lo que citaremos varios párrafos del mismo más adelante. El término ataxia, que literalmente significa irregularidad, confusión o desorden, se usa desde los tiempos de Hipócrates o incluso antes; es por ello que el médico griego (*Preceptos*,

XIV) afirma que ataxia, es decir la irregularidad, en el contexto de una enfermedad denota la larga duración de la misma. Byfield, en sus escritos sobre los ángeles de 1615, apunta: “no debemos pensar que exista ninguna ataxia entre estas gloriosas criaturas”. No fue hasta 1853 que el *Lexicon* de Mayne describió el término ataxia como irregularidad o falta de orden que ocurre en los procesos patológicos o en las funciones naturales, enfatizando así su aplicación a los estados médicos en general, pero sin hacer referencia a una aplicación particular al sistema nervioso. Althaus, en su obra sobre enfermedades nerviosas de 1877, afirma:

El término ataxia es tan antiguo como el de tabes, que también tuvo su origen en Hipócrates y cuyo significado ha cambiado igualmente por completo con el transcurso del tiempo. Algunos autores lo han aplicado a la corea, otros a las fiebres, y otros a diferentes enfermedades nerviosas. Sin embargo, en la actualidad, entendemos por ataxia no una enfermedad en sí misma sino simplemente un síntoma de varias enfermedades que consiste fundamentalmente en una falta de coordinación de los movimientos voluntarios y una tendencia por parte del paciente a perder el equilibrio pero sin pérdida real de fuerza, e independientemente de la presencia de temblor, corea o parálisis.

Posteriormente el término dejó de limitarse a la descripción del síntoma y comenzó a utilizarse para designar enfermedades concretas de las que la ataxia es uno de los síntomas principales; así, términos como ataxia locomotriz, ataxia cerebelosa y ataxia hereditaria aparecen con frecuencia en la literatura médica actual. Cabe mencionar que el artículo de Bell y Carmichael³ sentó las bases para incluir la PEH dentro de las ataxias, a pesar de que este trastorno no incluye normalmente la ataxia como uno de los síntomas principales. Las razones para introducirla son dos: primero, en algunas familias con ataxia puede haber miembros con signos casi puramente piramidales; y segundo, la necesidad de distinguir pacientes con pérdida de reflejos tendinosos profundos (característica de AF) de los que sí los presentan o los tienen exacerbados (característicos de la ataxia espástica o la PEH).

Ataxia de Friedreich

En una serie de cinco artículos publicados entre 1863 y 1877, Friedreich describió un síndrome clínico diferenciado presente en nueve pacientes (siete hombres y dos mujeres) de cinco familias diferentes⁴⁻⁸. La edad de inicio rondaba la pubertad. El cuadro clínico establecido

incluía ataxia progresiva de la marcha y las extremidades y disartria. Entre los síntomas y los signos observados durante el curso de la enfermedad se encontraban el nistagmo, la arreflexia (casos II, VI, VII y IX, examinados tras la descripción de los reflejos tendinosos en 1875), pérdida sensorial, debilidad muscular, escoliosis, diabetes y taquicardia. En cuatro pacientes, la autopsia reveló un cuadro patológico homogéneo que consistía en la degeneración del funículo posterior, raíces espinales posteriores, columna de Clarke y funículo lateral. Además, Friedreich describió miocardiopatía en tres pacientes. La hipótesis de que el trastorno que había descrito era una entidad diferenciada, denominada ataxia hereditaria, tuvo en un principio bastantes detractores. En 1868, Charcot creía que los pacientes de Friedreich padecían esclerosis múltiple⁹. En 1876, Friedreich escribió⁷:

Resulta incomprensible que se siga hablando de esclerosis diseminada cuando ya he aportado los resultados de tres estudios detallados. Me congratula saber que algunos patólogos franceses (Bourdon y Topinard) han reconocido mis casos como ejemplos de ataxia sin complicaciones asociadas.... Y espero que Charcot, en el amplio campo de la observación que lidera, encuentre tarde o temprano un caso similar a los que yo he descrito.

Ironías de la vida, Charcot reconoció la ataxia hereditaria dos años después de la muerte de Friedreich, en 1882^{1,9}.

Nikolaus Friedreich no solo introdujo el concepto de ataxia hereditaria sino que también fue el primer autor en realizar un preciso estudio clínico-patológico de una forma de degeneración espinocerebelosa. Es por esto que el término “ataxia de Friedreich”, propuesto por Brousse⁹, fue aceptado sin demora.

Las figuras 1 y 2 ilustran la anatomía patológica de un paciente con AF clásica estudiado por el autor.

Paraparesia espástica hereditaria

En una serie de cuatro artículos consecutivos¹⁰⁻¹³, Strümpell describió dos familias con un cuadro clínico similar, caracterizado por la transmisión vertical (al menos en la familia Polster) y por progresiva pseudo-parálisis espasmódica de las piernas, es decir, con predominio de la espasticidad dinámica sobre la debilidad piramidal y la hipertonía de reposo, un hallazgo clínico que más tarde sería reconocido como característica semiológica de la PEH^{14,15}. Los primeros síntomas se manifestaron cuando los pacientes tenían

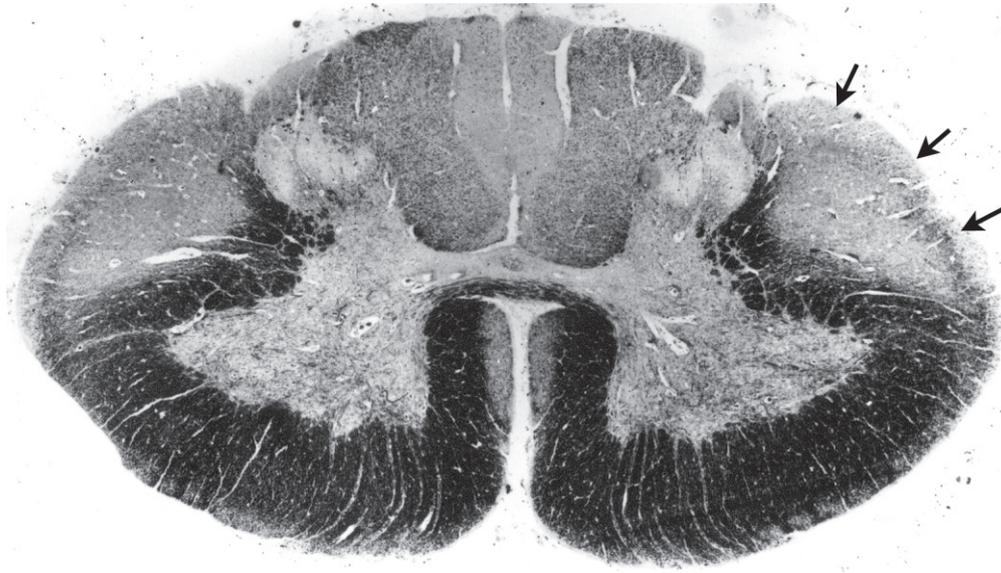


Figura 1. Médula espinal torácica de un paciente con ataxia de Friedreich con el fenotipo clásico estudiado por el autor. La tinción de mielina revela palidez en las columnas dorsales, los haces piramidales cruzados, los haces piramidales directos y los haces espinocerebelosos dorsales (flechas). Obsérvese que los fascículos gráciles están más desmielinizados que los fascículos cuneiformes, lo que indica que la degeneración de la columna posterior depende de la longitud. Técnica de Klüver Barrera.

entre 34 y 56 años. Dos autopsias revelaron degeneración de los tractos piramidales, columnas posteriores y tractos espinocerebelosos.

En resumen, Adolf Strümpell describió una entidad clínico-patológica. A pesar de ello, en la literatura se ha tendido a utilizar el epónimo “enfermedad de Strümpell-Lorrain”^{16,17}, lo que merece un breve comentario. La tesis de Lorrain¹⁸ puede dividirse en tres partes¹⁹. La primera consiste en una revisión general sobre el concepto de enfermedad familiar. La segunda es una descripción de las observaciones personales que incluyen cuatro casos esporádicos (I, II, III y XXI) y dos casos familiares (el caso XXII corresponde a una paraparesia espástica dudosa y el paciente XXVIII padecía ataxia espástica familiar); además, en esta segunda parte, Lorrain realiza una revisión de la literatura que incluía unos 20 estudios. En la tercera parte de su tesis doctoral, Lorrain describe la PEH, traduciendo el caso de F. Gaum descrito por Strümpell y presentando las características histológicas de un paciente personal con paraparesia esporádica. Lorrain concluyó que las enfermedades familiares tienen numerosas formas de transición y que la PEH y la tabes espasmódica hereditaria son la misma enfermedad.

Resulta obvio que Strümpell definió un trastorno hereditario caracterizado por paraparesia espástica pura, que actualmente se conoce como PEH “pura”^{14,15}, con un substrato neuropatológico uniforme. En su revisión de la literatura, Lorrain reportó los casos de una serie de pacientes heterogénea; de hecho, en retrospectiva, ningún paciente podría ser considerado como un caso de PEH “pura”. Por motivos históricos y para evitar confusiones a nivel semántico, el epónimo “enfermedad de Strümpell” debe usarse para referirse a PEH “pura” y no para nombrar otras formas “complicadas” de la enfermedad¹⁹.

Atrofia olivopontocerebelosa y la descripción original de la degeneración nigroestriada

El término AOPC fue introducido por Dejerine y Thomas en 1900 para designar el cuadro patológico de un caso esporádico de ataxia cerebelosa progresiva²⁰. Sin embargo, nueve años antes, Menzel había descrito una familia con un cuadro clínico complejo caracterizado por ataxia cerebelosa progresiva, disfonía espasmódica, rigidez en los miembros inferiores, disfagia y distonía cervical²¹.

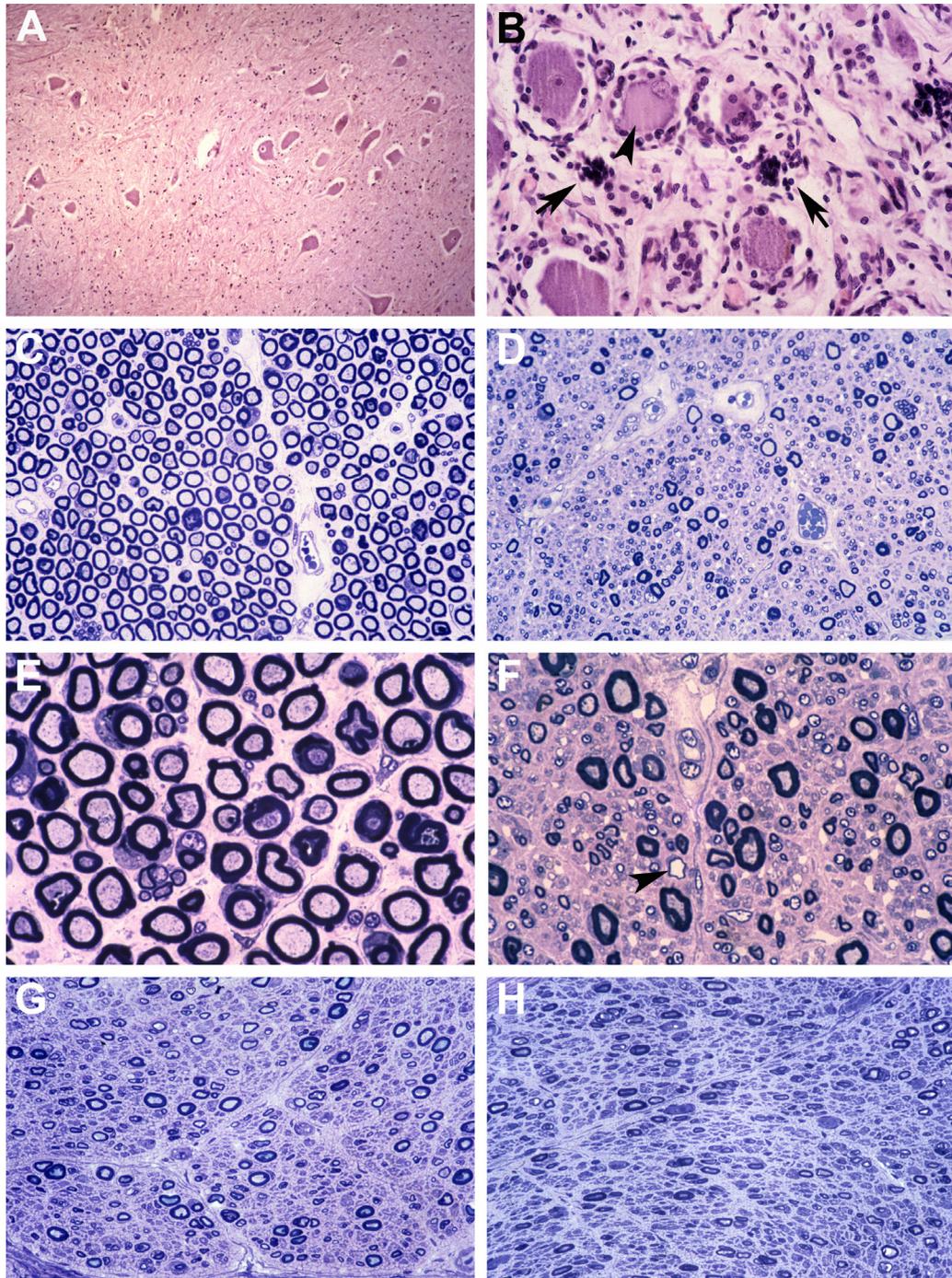


Figura 2. Lesiones en los nervios espinales y periféricos del mismo paciente con ataxia de Friedreich que en la figura 1. A) Las neuronas del asta anterior de la médula espinal a nivel de la L5 no están afectadas (tinción hematoxilina-eosina, $\times 16$). B) Ganglio espinal de la raíz L5 que muestra pérdida de células nerviosas con presencia de nódulos de Nageotte (flechas) y proliferación de las células capsulares; obsérvese la cromatólisis central en una de las células nerviosas restantes (cabeza de flecha) (hematoxilina-eosina, $\times 40$). Secciones semifinas de la raíz L5 que muestran una población normal de fibras mielinizadas en la raíz ventral (C) y marcada reducción en la raíz dorsal (D) (azul de toluidina, $\times 40$). Con más aumento, se observa la conservación de las fibras mielinizadas en la raíz ventral de L5 (E), mientras que en la raíz dorsal (F) existe una pérdida casi completa de fibras mielínicas grandes; se observa también la presencia de fibras remielinizadas (F, cabeza de flecha) (azul de toluidina, $\times 63$). G) Sección semifina transversal del nervio sural a mitad de la pantorrilla que muestra pérdida pronunciada de fibras mielínicas, especialmente de las grandes (azul de toluidina $\times 40$). H) Sección semifina transversal del nervio sural a nivel del tobillo que muestra pérdida masiva de fibras mielinizadas grandes (azul de toluidina, $\times 40$). Esta pérdida gradual proximal a distal de fibras mielinizadas apoya el concepto de un proceso de muerte retrógrada, que consiste en la degeneración de los axones sensoriales periféricos desde la porción distal de la fibra hacia su cuerpo celular.

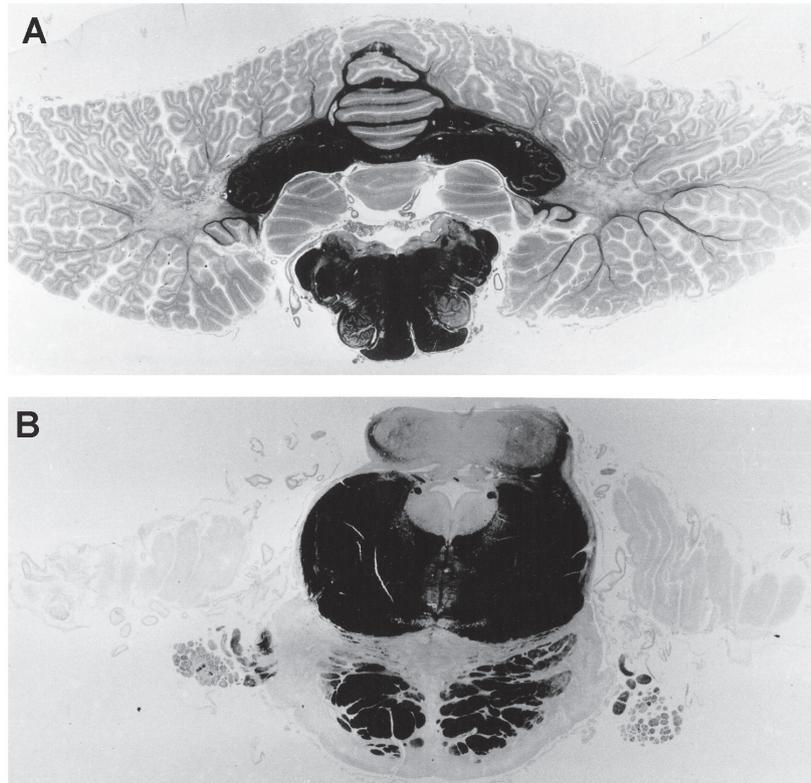


Figura 3. Lesiones olivopontocerebelosas en el caso descrito por Dejerine y Thomas²⁰ y revisado por Berciano^{22,23}. Ambas secciones transversales estaban teñidas con el método Weigert-Pal. A) Sección a través del bulbo y el cerebelo, que muestra desmielinización de la sustancia blanca cerebelosa y las fibras olivocerebelosas. B) Sección de la mitad superior del puente troncoencefálico, que muestra desmielinización de los pedúnculos cerebelosos medios.

Los síntomas se manifestaban en torno a la tercera década de vida. En las dos generaciones que formaban la familia, se encontraron cuatro miembros afectados. La autopsia reveló lesiones olivopontocerebelosas y degeneración de las columnas posterior y de Clarke, tractos piramidales y espinocerebelosos y sustancia negra. Menzel observó que los núcleos subtalámicos estaban “muy reducidos y planos” pero por desgracia no aportó ninguna descripción microscópica de estas estructuras; la demostración de la atrofia luisiana habría resultado de especial interés considerando las posturas distónicas del paciente. Sea como fuere, esta familia es un buen ejemplo de ataxia cerebelosa autosómica dominante (ACAD) tipo I según la clasificación de Harding (véase más abajo).

Dejerine y Thomas²⁰ describieron un caso esporádico con ataxia cerebelosa progresiva de la marcha, disartria, rostro inexpresivo, hipertensión, hiperreflexia e incontinencia urinaria; el cuadro había comenzado cuando el paciente contaba con 53 años de edad. La autopsia realizada dos

años más tarde mostraba una avanzada degeneración de la base de la protuberancia, núcleos olivares inferiores, pedúnculos cerebelosos medios y en menor medida de los pedúnculos cerebelosos inferiores. Se observó grave atrofia de las células de Purkinje, que era más pronunciada en los hemisferios cerebelosos que en el vermis. No se mencionan ni los ganglios basales ni la sustancia negra. Según los autores, la AOPC es una enfermedad no familiar que debe incluirse dentro de los trastornos degenerativos cerebelosos primarios. Berciano^{22,23} revisó el material patológico de este caso (Vais D.V., Laboratorio de Dejerine, París), utilizando los siguientes cortes teñidos con carmín o mediante el método de Weigert-Pal: siete cortes transversales de la médula espinal, seis secciones transversales del tronco encefálico y el cerebelo a través del bulbo raquídeo, puente troncoencefálico e istmo romboencefálico, y un corte horizontal de los ganglios basales a través de la comisura anterior. Se confirmaron las lesiones olivopontocerebelosas descritas (figura 3) y la ausencia

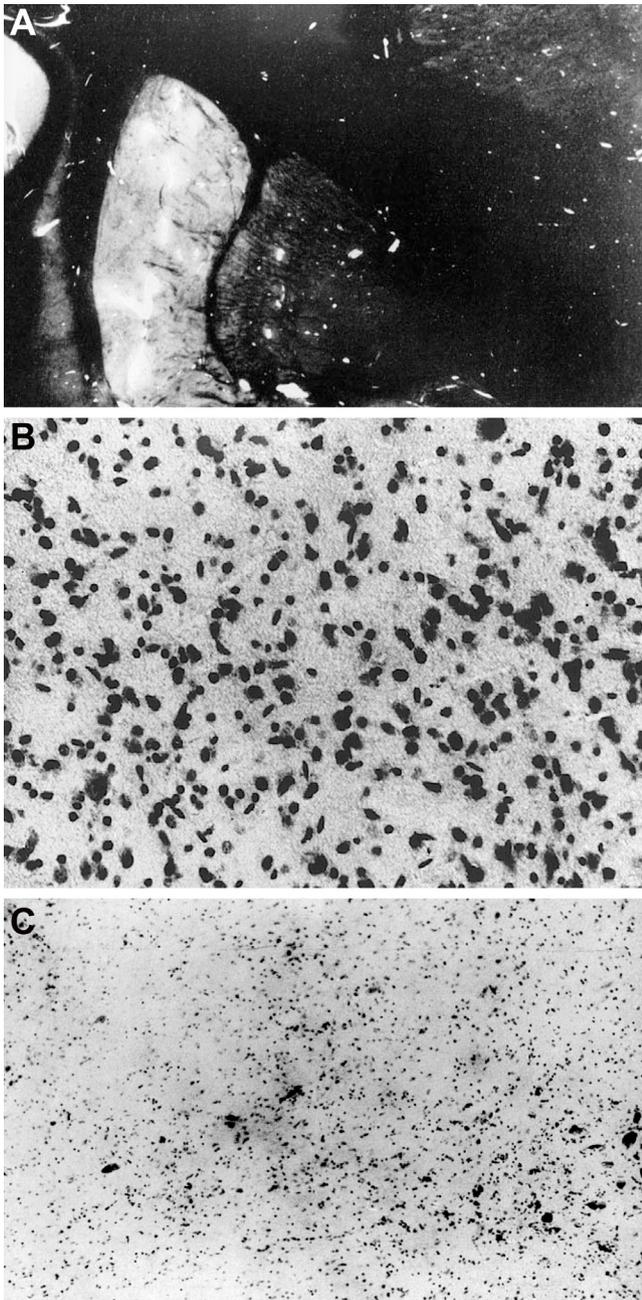


Figura 4. Reproducción de las figuras 2-4 de Scherer²⁹, tal y como publicaron Berciano et al.³³ A) Sección coronal del cerebro que muestra desmielinización grave del putamen (Spielmeyer). B) Con mayor aumento, se observa gliosis putaminal grave con pérdida total de pequeñas neuronas y relativa conservación de las células ganglionares grandes (Nissl). C) Sección transversal del mesencéfalo que muestra pérdida severa de las neuronas en la sustancia negra con gliosis marcada (Nissl)

de lesiones aparentes en el putamen, pero no fue posible establecer si existía o no degeneración de la sustancia negra. Este hallazgo habría sido de gran interés ya que el paciente había presentado un parkinsonismo incipiente.

Los primeros estudios de Dejerine y Thomas²⁰ y la posterior tesis de Loew²⁴, dirigida por el mismo Dejerine, consideraban que la AOPC era atípica cuando existía un factor hereditario (como en el caso de la familia reportada por Menzel), las lesiones se extendían más allá del área olivopontocerebelosa, o las manifestaciones clínicas no se limitaban a síntomas cerebelosos. Sin embargo, el concepto de AOPC atípica cayó en desuso con la identificación de la AOPC familiar^{25,26} y de las múltiples lesiones que con frecuencia acompañan a la atrofia olivopontocerebelosa²⁷.

Como ya se mostró en el caso original de Dejerine y Thomas mencionado anteriormente, la rigidez extrapiramidal y las lesiones nigroestriadas son rasgos característicos de la AOPC^{22,23,28-30}. Basándose en el estudio clínico-patológico de dos casos, Guillain et al.^{31,32} propusieron la hipótesis de un origen cerebeloso de la rigidez extrapiramidal en la AOPC. Esta hipótesis prevaleció hasta 1933, cuando Scherer abordó la cuestión de la fisiopatología de la rigidez en la AOPC comenzando por el estudio clínico-patológico de cuatro casos esporádicos de esta enfermedad. En dos pacientes, los síntomas de parkinsonismo grave enmascaraban la semiología cerebelosa del cuadro²⁹. En términos patológicos, ambos casos mostraban una degeneración marcada del cuerpo estriado y la sustancia negra (figura 4) y lesiones olivopontocerebelosas incipientes. La ataxia cerebelosa fue el principal síntoma en los otros dos pacientes, cuyo estudio patológico mostró AOPC grave y una incipiente atrofia nigroestriada. Scherer afirmó que la gravedad del parkinsonismo en la AOPC no se correlacionaba con el grado de degeneración cerebelosa sino con el de la degeneración del cuerpo estriado y la sustancia negra. Además, Scherer comparó la degeneración estriada en sus pacientes con la anteriormente descrita en la enfermedad de Huntington y consideraba, dejando de lado la cuestión del factor hereditario, que ambos trastornos debían incluirse bajo el mismo denominador nosológico. Indiscutiblemente, con estos magníficos estudios, Scherer no solo descartaba el erróneo concepto de parkinsonismo cerebeloso en la AOPC sino que aportaba la primera descripción detallada de la degeneración nigroestriada³³.

Como se muestra en la figura 5, la AOPC podría ser el contexto patológico de varias ACAD^{22,23,34-38}.

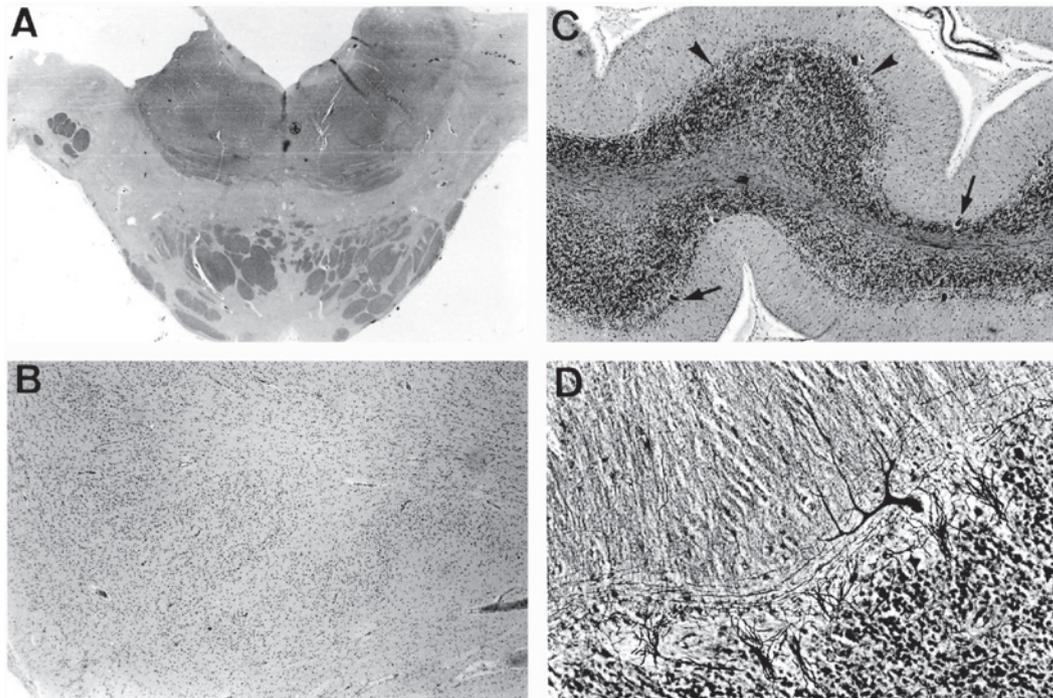


Figura 5. Lesiones olivopontocerebelosas microscópicas en un caso de AOPC familiar estudiado en 1976 por el autor^{22,23,34}; posteriormente, se detectó una mutación SCA2 en esta familia³⁴⁻³⁷. A) Sección transversal a la altura del puente medio que muestra desmielinización completa de las fibras transversas del puente (Spielmeyer). B) Desaparición de las neuronas y gliosis pronunciada en la oliva inferior (Nissl). C) Pérdida marcada de las células de Purkinje en el cerebelo (las flechas indican las pocas células que se conservan); destaca la glía de Bergmann (cabezas de flecha) (hematoxilina ácido fosfotúngstica). D) Canastas celulares vacías (empty baskets) (Naumenko-Feigin)

Hans Joachim Scherer: excelente neurocientífico y hombre de gran honestidad

La biografía de Hans Joachim Scherer (1906-1945) ha sido resumida por Martin³⁹ (figura 6). Este neuropatólogo alemán se formó entre 1930 y 1933 en esta especialidad y en patología general con los profesores Spielmeyer (Múnich) y Rössle (Berlín), respectivamente. Férreo detractor del nacionalsocialismo (véase a continuación), huyó de Alemania en agosto de 1933 para poder escapar de la censura nazi. De enero de 1934 a enero de 1941, trabajó en el Instituto Bunge (Amberes, Bélgica), dirigido por Nestor van der Stricht y con Ludo van Bogaert como miembro del consejo de dirección. Después de que el ejército alemán invadiera Bélgica en mayo de 1940, Scherer fue arrestado por la policía belga y trasladado al campo de concentración de Saint Cyprien (Francia), de donde fue liberado dos meses más tarde. En abril de 1939, trabajaba a tiempo parcial en la Universidad de Gante con el profesor Vernieuwe. Dos años más tarde, Scherer dejó el Instituto Bunge tras un desencuentro

con Ludo van Bogaert y continuó investigando en la Universidad de Gante. En diciembre de 1941, las autoridades de ocupación alemanas le ordenaron volver a Alemania debido a la escasez de médicos en el país. Viajó a Magdeburgo, donde residían sus padres; durante su estancia, fue invitado por el profesor Viktor von Weizsäcker a trabajar en el Instituto de Neurología de Breslau; allí, tal y como declaró el profesor Weizsäcker, Scherer fue obligado a cumplir con las exigencias que el régimen le había impuesto. El 16 de abril de 1945 murió durante el bombardeo aéreo de la estación de ferrocarril de Landshut. Merece la pena mencionar que, en junio de 1939, Charles Aring le ofreció el puesto de neuropatólogo en la Universidad de Cincinnati (Ohio, EE UU). Scherer no pudo aceptar la propuesta de Aring porque el cónsul de los EE UU en Amberes decidió que debía ser considerado ciudadano polaco, aunque su pasaporte era alemán y había nacido en Bromberg, que en 1906 era una localidad alemana. El cónsul justificó su decisión en el hecho de que tras el Tratado de Versalles, Bromberg se convirtió en la localidad polaca de Bydgoszcz.



Figura 6. Hans Joachim Scherer tocando el piano en su casa en Magdeburgo (1923). Cortesía de Marc Scherer

Su investigación principal se centró en la morfología y biología de los gliomas malignos, aunque su contribución a la nosología de la AOPC/degeneración nigroestriada supone un legado inconmensurable. Su actividad investigadora fue muy intensa: de 1922 a 1944 publicó 59 artículos y cuatro libros (la lista completa de artículos se encuentra disponible en la referencia de Martin³⁹).

La reputación de Scherer se vio mancillada por la publicación de un apunte histórico sobre su vida por Peiffer y Kleihues en 1999⁴⁰. A pesar de reconocer que Scherer se encontraba entre los neuropatólogos más creativos y productivos de su época, le desacreditaron con comentarios como los que siguen:

“Scherer fue un personaje controvertido que a finales de la Segunda Guerra Mundial se vio involucrado en el programa nazi de eutanasia” (como se expone a continuación, esta alegación ha sido totalmente desmontada).

“Al contrario que otros emigrados políticos, su pasaporte alemán fue renovado y no fue arrestado tras la invasión de Bélgica por las tropas alemanas”

(como se ha mencionado antes, esta afirmación es falsa).

“Por el contrario, intentó arrebatar al profesor van Bogaert, quien le había ofrecido asilo en el Instituto Bunge, su puesto de director del instituto” (esta afirmación es igualmente falsa, ya que para esa fecha Scherer ya había conseguido un puesto a tiempo completo en la Universidad de Gante).

A raíz del artículo de Peiffer y Kleihues, el nombre de Hans Joachim Scherer comenzó a aparecer en listas de epónimos neurológicos que hacen referencia a simpatizantes del régimen nazi^{41,42}.

En 2013, Marc Scherer, su hijo menor, respondió al artículo de Peiffer y Kleihues aportando evidencia de que su padre se opuso con contundencia al programa político del partido nazi y que la propia carrera de Scherer se vio afectada por el régimen⁴³. A pesar de estos convincentes argumentos, Kleihues publicó una réplica en la que afirmaba⁴⁴:

Resulta por tanto difícil de asumir que una persona de la reputación de van Bogaert inventara un

episodio de ese calibre. Sin embargo, como Marc Scherer señala, no existe documentación que apoye los alegatos de von Bogaert.... Scherer no publicó los resultados obtenidos tras investigar los cerebros de niños sometidos a eutanasia. Estaba destinado a trabajar en un ambiente donde la investigación médica había sido despojada de toda compasión por la dignidad de los enfermos y discapacitados mentales.

Marc Scherer publicó una esclarecedora carta al editor en *The Jerusalem Post*, que se cita literalmente a continuación⁴⁵:

El 14 de julio su revista publicó la propuesta del Dr. Matthew Fox (“Un investigador israelí lanza una campaña para preservar la historia de los médicos nazis junto con las enfermedades a las que pusieron nombre”). Fox llama a Hans Joachim Scherer (1906-1945) “médico nazi” y “simpatizante del nazismo”. Le pregunté por las evidencias al respecto y nunca recibí respuesta.

Ya que Scherer ha sido calumniado y los muertos no pueden defenderse, me gustaría mencionar nuevos hechos que ofrecerán a sus lectores una imagen más justa de mi padre.

Mientras trabajaba en Berlín, Scherer era conocido por su explícita e imprudente oposición al nacionalsocialismo. En agosto de 1933 fue arrestado por la Gestapo. Tras su liberación, salió de Alemania en dirección a Bélgica.

En febrero de 1939 quiso renunciar a su nacionalidad alemana e inició el proceso para conseguir la nacionalidad belga; por desgracia, el trámite no pudo completarse a causa de la invasión alemana de Bélgica en mayo de 1940.

En 1941, tras repetidos interrogatorios por parte de la Gestapo, se le ordenó volver a Alemania y el fisiólogo Viktor von Weizsäcker le invitó a Breslau, donde siguió siendo considerado un sospechoso político.

Muchos de sus contemporáneos han declarado que no cambió de opinión sobre los nazis tras su vuelta. Scherer firmó 209 informes de autopsias de niños sometidos a eutanasia en Lublinitz, cuyos cerebros eran examinados en Breslau. Nadie tiene derecho a afirmar que él ordenó la muerte de estos niños o que participó en ella.

Los documentos pertenecientes a mi archivo personal sugieren que él no podría haberse negado a realizar estos exámenes sin correr el riesgo de ser asesinado o poner en peligro a su familia.

En 1947 von Weizsäcker escribió: “... sin duda, [Scherer] se vio obligado a cumplir con los requisitos que el régimen le había impuesto”.

También me gustaría citar a Philipp Schwartz (1894-1977), un patólogo de origen judío, fundador de la Asociación de Emergencia de Científicos Alemanes en el Extranjero, quien en 1959 escribió: “Fue para mí un orgullo, y lo sigue siendo, el haber estrechado su mano [de Scherer] ya que fue uno de los pocos

colegas arios que emigraron voluntariamente ya que no aceptaban la injusticia que estaban padeciendo personas inocentes”.

MARC SCHERER

Alseberg, Bélgica

The Jerusalem Post, 22 de octubre de 2014

En cuanto a Hans Joachim Scherer, resulta especialmente interesante el editorial de Arie Perry titulado “Practising neuropathology under great adversity” (Practicando la neuropatología ante grandes adversidades), del que citamos el siguiente párrafo⁴⁶:

Siento una gran admiración por las extraordinarias contribuciones del Dr. Scherer sobre los gliomas a pesar de los numerosos retos de la práctica de la neuropatología durante este periodo. Realizó aportaciones sobre la formación de una estructura secundaria (p. ej., patrones de diseminación tumoral) y los glioblastomas primarios y secundarios, conceptos validados con estudios moleculares muchas décadas más tarde. Nos preguntamos cuán brillante hubiera sido la estela del Dr. Scherer si hubiera nacido en un lugar y tiempo diferentes.

Entre 2017 y 2018, he mantenido contacto con Marc Scherer por correo electrónico, quien me ha facilitado gran cantidad de información sobre su padre. Marc acaba de escribir un extenso artículo titulado “The very unfortunate lot of Hans Joachim Scherer (1906-1945). Pioneer in glioma research. A plea for more circumspection and accuracy in biographical notes” (El infortunado destino de Hans Joachim Scherer (1906-1945). Pionero en la investigación del glioma. Un llamamiento a la prudencia y precisión en los apuntes biográficos). Tras leer el borrador, puedo afirmar que me encuentro profundamente conmovido por la trayectoria de Scherer, que incluye una combinación única de talento científico, esfuerzo humano e integridad. Espero poder leerlo en una revista científica, ya que desenreda por completo el batiburrillo de alegaciones de Peiffer y Kleihues⁴⁰.

Atrofia cerebelosa cortical

En 1907, Holmes describió una familia con una enfermedad autosómica recesiva que causaba ataxia cerebelosa e hipogonadismo⁴⁷. La familia incluía cuatro miembros afectados (tres hombres y una mujer), cuyos síntomas se habían iniciado en la cuarta década de vida. La autopsia de uno de los pacientes reveló degeneración olivocerebelosa. Greenfield⁴⁸ diagnosticó erróneamente a toda la familia de ACC pura autosómica dominante. Desde ese momento, se ha usado el epónimo “tipo Holmes” para designar atrofia olivocerebelosa pura

familiar (o ACC) sin referencia al hipogonadismo. Más tarde se reportó una forma esporádica e idiopática de la enfermedad.⁴⁹

Clasificación de las ataxias

Desentrañar la clasificación de las ataxias no fue tarea fácil. Basta decir que ninguno de los manuales publicados hasta hace pocos años coincidía en este punto. Resulta por tanto oportuno recordar la reflexión realizada por Refsum y Skre⁵⁰: “Desde un punto de vista clínico, no es exagerado afirmar que existen tantas clasificaciones como autores sobre el tema”.

1. Clasificación patológica de las ataxias

Como se ha señalado anteriormente, Greenfield⁴⁸ protagonizó los primeros intentos serios de clasificación, basándose en criterios patológicos. Dividió la base anatómica subyacente de la heredoataxia en tres grupos: 1) formas predominantemente espinales (AF y ataxia espástica hereditaria), 2) formas espinocerebelosas (ataxia hereditaria tipo Menzel y degeneración espinocerebelosa subaguda), y 3) formas predominantemente cerebelosas (ataxia hereditaria tipo Holmes, atrofia difusa de células de Purkinje, AOPC y atrofia dentato-rubral).

En su extensa revisión de la literatura, Greenfield⁴⁸ dividió los tipos autosómicos dominantes en dos grupos principales: tipo A (Menzel), que entraría en la categoría general de AOPC, y tipo B (Holmes). La AOPC, por su parte, se dividió en hereditaria (Menzel) y esporádica (Dejerine-Thomas). La publicación de casos con hallazgos clínico-patológicos infrecuentes (p. ej., demencia o ceguera) llevaron a la identificación de un nuevo tipo de AOPC denominado “especial”⁵¹ o considerado una “variante”⁵².

Mediante datos genéticos, clínicos y patológicos, Konigsmark y Weiner⁵³ clasificaron la AOPC en cinco categorías (tipo I, dominante; tipo II, recesiva; tipo III, con degeneración retiniana; tipo IV, tipo Schut-Haymaker; y tipo V, con demencia, oftalmoplegia y signos extrapiramidales). Añadieron otras dos categorías para casos esporádicos y para aquellos que no encajaban en las cinco anteriores, aunque en su opinión dichos casos probablemente pertenecen al tipo II.

Berciano^{22,23} indicó que la AOPC es un complejo síndrome clínico-patológico que hace difícil sostener ninguna clasificación basada en criterios clínicos y patológicos. Así, por ejemplo, la creación de “tipos

especiales” o “variantes” ignora el hecho de que el deterioro mental o la atrofia del asta anterior espinal se observa en la mitad de los casos de AOPC familiar. Además, el autor señaló varias omisiones en el estudio de Konigsmark y Weiner⁵³, lo que hacía que los límites de sus “tipos” fueran algo borrosos.

La clasificación patológica de las ataxias tiene varios inconvenientes. No resulta especialmente útil para los médicos que, como es natural, prefieren establecer algún tipo de hipótesis diagnóstica antes de tener los resultados de la autopsia.¹ La clasificación patológica ignora el hecho de que la heterogeneidad genética afecta no solo al cuadro clínico sino también al patológico^{2,36}, es decir, que esta clasificación resulta imposible en familias en las que los hallazgos de la autopsia no son consistentes³⁶. Finalmente, no sorprende que en un simposio de prestigio sobre degeneraciones espinocerebelosas, Oppenheimer declarase lo siguiente acerca de las aportaciones neuropatológicas a dicho simposio: “Me duele reconocer que la histopatología parece aportar muy poco a nuestro conocimiento sobre las enfermedades atáxicas”⁵⁴.

2. Clasificación clínico-genética

Hemos observado que, durante casi un siglo, los estudios clínico-patológicos de las ataxias hereditarias contribuyeron a definir una nosología no solo estática sino también confusa de estos síndromes. Encontrar una nueva clasificación se había convertido en una necesidad urgente. Dicha tarea fue completada por Harding, con una serie de interesantísimas aportaciones al campo de las ataxias hereditarias y enfermedades relacionadas^{1,55}. La autora propuso comenzar con las características genéticas y clínicas, que son sin duda las herramientas a las que recurren los neurólogos en la práctica clínica. Así, propuso la clasificación clínico-genética que aparece en la tabla 1, que fue pronto aceptada universalmente. Dejando de lado las ataxias de causas metabólicas u otras causas conocidas, actualizaremos brevemente los grupos de ataxias restantes.

Mediante la clasificación de Harding, hemos estimado una prevalencia en Cantabria de 20,2 casos por 100 000 habitantes⁵⁶. Los fenotipos más frecuentes fueron la PEH “pura” y la AF.

2.1 Ataxias congénitas no progresivas

El término de “ataxia congénita no progresiva” hace referencia a un grupo clínica y genéticamente heterogéneo

Tabla 1. Clasificación clínico-genética de Harding de las ataxias y paraplejias hereditarias ¹**I. Enfermedades congénitas de etiología desconocida**

- i. Ataxia congénita con hiperpnea episódica, movimientos oculares anormales y retraso mental (síndrome de Joubert)
- ii. Ataxia congénita con retraso mental y espasticidad (incluye la hipoplasia pontocerebelosa)
- iii. Ataxia congénita con o sin retraso mental (incluye hipoplasia de célula granulosa)
- iv. Ataxia congénita con retraso mental y aniridia parcial (síndrome de Gillespie)
- v. Síndrome de desequilibrio
- vi. Ataxia recesiva ligada al cromosoma X con espasticidad y retraso mental (síndrome de Paine)

II. Trastornos atáxicos de causa metabólica u otra causa conocida**A. Enfermedades metabólicas**

1. Trastornos atáxicos intermitentes (síndromes asociados con hiperamonemia, aminoacidurias sin hiperamonemia y trastornos del metabolismo del ácido pirúvico y del lactato)
2. Síndromes atáxicos progresivos incesantes (p. ej., abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia, deficiencia de hexosaminidasa, colestanolosis, etc.)
3. Trastornos metabólicos en los que la ataxia puede aparecer como síntoma menor (p. ej., esfingolipidosis, leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia, etc.)

B. Trastornos de la reparación del ADN

- Ataxia telangiectasia
- Xeroderma pigmentoso
- Síndrome de Cockayne

III. Trastornos atáxicos de etiología desconocida

- A. Ataxia cerebelosa de inicio precoz (normalmente antes de los 20 años)
 - i. Ataxia de Friedreich
 - ii. Ataxia cerebelosa de inicio precoz con reflejos tendinosos conservados
 - iii. Con hipogonadismo, con o sin sordera y/o demencia
 - iv. Con mioclonos (síndrome de Ramsay Hunt, enfermedad de Unverricht-Lundborg)
 - v. Con degeneración retiniana pigmentaria, con o sin retraso mental y/o sordera
 - vi. Con atrofia óptica, con o sin retraso mental
 - vii. Con cataratas y retraso mental (síndrome de Marinesco-Sjögren)

viii. Con sordera de inicio en la infancia y retraso mental

ix. Con sordera congénita

x. Con síntomas extrapiramidales

xi. Ataxia espinocerebelosa recesiva vinculada al cromosoma X

B. Ataxia cerebelosa de inicio tardío (normalmente después de los 20 años)

i. Ataxia cerebelosa dominante autosómica con atrofia óptica/ofthalmoplejia/demencia/síntomas extrapiramidales/amiotrofia (posiblemente incluye enfermedad de Machado-Joseph) (ACAD tipo II)

ii. Ataxia cerebelosa autosómica dominante con degeneración retiniana pigmentaria, con o sin ofthalmoplejia y/o síntomas extrapiramidales (ACAD tipo II)

iii. Ataxia cerebelosa autosómica dominante "pura" de inicio tardío (después de los 50 años) (ACAD tipo III)

iv. Ataxia cerebelosa autosómica dominante con mioclonos y sordera (ACAD tipo IV)

v. Ataxia autosómica dominante periódica

vi. Ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío

IV. Paraparesia espástica hereditaria**1. Paraparesia espástica "pura"**

i. Autosómica dominante: edad de inicio normalmente antes de los 35 (tipo I)

ii. Autosómica dominante: edad de inicio normalmente después de los 35 (tipo II)

iii. Autosómica recesiva

iv. Recesiva vinculada al cromosoma X

2. Formas complicadas de la paraparesia espástica

i. Con amiotrofia

- de los músculos pequeños de la mano

- que recuerda a la atrofia muscular peroneal

- Síndrome de Troyer

- Síndrome de Charlevoix-Saguenay

- que recuerda a la esclerosis lateral amiotrófica

ii. Cuadriparesia espástica con retraso mental

iii. Síndrome de Sjögren-Larsson

iv. Con degeneración macular y retraso mental (síndrome de Kjellin)

v. Con atrofia óptica

vi. Con síntomas extrapiramidales

vii. Con ataxia y disartria

viii. Con neuropatía sensitiva

ix. Con trastornos de pigmentación de la piel

de entidades caracterizadas por ataxia congénita o de inicio precoz, pero sin progresión o incluso mejoría durante el seguimiento^{1,57}. La ataxia es precedida por hipotonía muscular y consecución tardía de hitos motores y del lenguaje. Los seis fenotipos originales (tabla 1) han evolucionado ahora a 18 entidades⁵⁷.

2.2 Ataxia de Friedreich y otros síndromes de ataxia no Friedreich

La AF es la forma más común de ataxia hereditaria cerebelosa progresiva de inicio precoz (EOCA, por sus siglas en inglés). Harding dividió la EOCA en dos grupos principales^{58,59}: AF y otros síndromes de EOCA diferentes de la AF. Esta distinción resulta más apropiada porque bajo el término de AF se ha incluido a veces una mezcla de síndromes que hoy en día sabemos que son entidades genéticamente diferenciadas.

Como ya hemos visto, Nikolaus Friedreich describió las principales características de la enfermedad que lleva su nombre. Hoy en día, los criterios diagnósticos más utilizados son los que Harding propuso en 1981⁵⁸. Un paso importante en el conocimiento de la enfermedad es la ubicación del gen en el brazo corto del cromosoma 9⁶⁰. Posteriormente, se identificaron familias relacionadas con los marcadores del cromosoma 9 cuyos síntomas comenzaron después de los 25 años o que conservaban los reflejos tendinosos^{56,61-65}.

En 1996, Campuzano et al.⁶⁶ describieron que la base molecular de la AF consiste en la expansión intrónica de repetición de trinucleótido GAA en el gen de la frataxina. Se descubrió que la mayoría de los pacientes eran homocigotos para esta mutación dinámica, y algunos presentaban expansión de un alelo y mutación puntual en el otro. La búsqueda de pacientes con ataxia progresiva con expansión del trinucleótido GAA en el gen de la frataxina ha demostrado que el espectro clínico de la AF es más amplio de lo que anteriormente se creía, de manera que alrededor de un 25% de los pacientes, a pesar de ser homocigotos, presentan síntomas atípicos⁶⁷.

Otros síndromes de EOCA normalmente presentan una herencia autosómica recesiva, y por este motivo actualmente se designan como ataxia cerebelosa autosómica recesiva (ACAR) o ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva (SCAR, por sus siglas en inglés). Con la llegada de las tecnologías de secuenciación de última generación, el panorama de la ACAR se encuentra en un estado de continua actualización; se han identificado

mutaciones patogénicas en 50 genes⁶⁸⁻⁷⁰. En resumen, la ACAR comprende tres grupos sindrómicos principales:

- Síndromes similares a la AF: AF, ataxia con deficiencia de vitamina E, abetalipoproteinemia, ataxia de la columna posterior con retinitis pigmentosa y enfermedad de Refsum.
- Síndromes similares a la AF con atrofia cerebelosa: enfermedades relacionadas con trastornos de la ADN polimerasa gamma, enfermedad de Tay-Sachs de inicio tardío, xantomatosis cerebrotendinosa y ataxia espinocerebelosa con neuropatía axonal.
- Ataxia de inicio precoz con atrofia cerebelosa: ataxia telangiectasia, enfermedad similar a la ataxia telangiectasia, ataxia con apraxia ocular (tipos 1 y 2), ataxia autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay, ataxia espinocerebelosa de inicio infantil, ataxia de Cayman y síndrome de Marinesco-Sjörgen.

2.3 Ataxia cerebelosa autosómica dominante

La ACAD es una entidad heterogénea desde el punto de vista clínico y genético. Harding distinguió cuatro fenotipos principales (ACAD I-IV) al estudiar las ataxias episódicas (AE) por separado (tabla 1)^{1,55,71}. Posteriormente se estableció que la ACAD-IV es un tipo de citopatía mitocondrial⁷². Por el momento, la sigla SCA se usa para designar los fenotipos de ataxia cerebelosa dominante.

El panorama de la ACAD también ha cambiado drásticamente con los recientes descubrimientos moleculares, primero con la localización de varios genes responsables y después con la identificación de mutaciones dinámicas como la base molecular más frecuente de la mutación genética^{73,74}; las mutaciones convencionales son relativamente raras. Hasta la fecha se han identificado 47 subtipos de SCA, siendo SCA2 y SCA3 los más comunes en Cantabria³⁵. Merece la pena resaltar que se han identificado dos genotipos en España: 1) SCA36 (ataxia de la Costa da Morte), causado por una expansión de repeticiones GGCCTG en el intrón 1 de *NOP56*⁷⁵; y 2) SCA37, provocado por una inserción de (ATTTTC)_n en una repetición ATTTT polimórfica en la región no codificante de *DABI*^{76,77}. Las formas más frecuentes son las enfermedades de expansión de poliglutamina (poliQ) (*ATXN1/SCA1*, *ATXN2/SCA2*, *ATXN3/SCA3*, *CACNA1A/SCA6*, *ATXN7/SCA7*, *TBP/SCA17*, y *ATN1/DRPLA*). Los principales mecanismos patológicos de estas SCA incluyen la ganancia de función

tóxica de ARN, disfunción mitocondrial, canalopatías, autofagia y desregulación transcripcional⁷⁴. Estas enfermedades se manifiestan cuando se ha superado el número máximo de repeticiones de CAG, que es diferente para cada gen. La enfermedad comienza entre los 20 y 40 años de edad, y la edad de inicio y el tamaño de la expansión de la repetición están inversamente correlacionados^{35,73,74}. La correlación entre los fenotipos de ACAD (tabla 1) y la SCA sería⁷⁴:

- ACAD I: SCA1-4, 8, 12-14, 15, 17-22, 25, 27, 28, 31, 32, 34-37, 38,42-44, 46, 47, DNMT1 y DRPLA.
- ACAD II: SCA7.
- ACAD III: SCA5, 6, 11, 23, 26, 30, 37, 41 y 45.

2.4 Ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío

La ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío (ILOCA, por sus siglas en inglés) se caracteriza por una ataxia cerebelosa pura esporádica progresiva o síndrome cerebeloso “plus”, que se manifiesta a partir de la tercera década de vida⁷⁸. A juzgar por las imágenes de tomografía computerizada o resonancia magnética, el presunto cuadro patológico normal aquí es ACC en casos con ataxia cerebelosa pura y AOPC para casos con síndrome espinocerebeloso⁷⁹. El problema nosológico más complejo de la ILOCA es posiblemente su relación con la atrofia multisistémica (AMS). Aunque hay cierto solapamiento entre ambos procesos, hemos propuesto que este subgrupo de casos de ILOCA no encaja bien dentro de la AMS y por tanto debe considerarse como una entidad separada hasta que dispongamos de algún marcador biológico^{36,80}.

2.5 Ataxia episódica

La ataxia episódica es un grupo de entidades clínicamente heterogéneas que se caracterizan por episodios recurrentes de ataxia de tronco y descoordinación que puede durar desde minutos hasta horas⁸⁰. La mayoría presentan herencia autosómica dominante. Hasta la fecha se han definido ocho subtipos y cinco genes se han vinculado a la AE. Solo se ha descrito AE1 asociada a la mutación puntual en *KCNA1* y AE2 asociada a mutaciones en *CACNA1A* en múltiples familias de etnias diferentes.

2.6 Paraparesia espástica hereditaria

La última entidad nosológica en la clasificación clínico-genética es la PEH, dividida por Harding en dos categorías

principales^{2,14,55}: formas puras y formas complicadas (tabla 1). La herencia puede ser autosómica dominante o recesiva, y raramente está ligada al cromosoma X. De acuerdo con la edad de inicio, se pueden definir dos tipos de PEH puras dominantes: tipo I, con inicio antes de los 40 años, y tipo II, con un inicio más tardío^{14,15}. Sin embargo, no siempre se ha observado esta diferencia de edad. Irónicamente, a pesar del limitado repertorio semiológico, la PEH es el síndrome neurodegenerativo más complejo genéticamente; hasta la fecha comprende 70 subtipos genéticos, que se designan con la sigla SPG, derivada de la designación en inglés de la marcha espástica (spastic gait)^{82,83}. El diagnóstico molecular debe basarse en el patrón de herencia, las características clínicas y los datos epidemiológicos. De esta manera, no debemos olvidar que el SPG4 es con diferencia el fenotipo más común, afectando al 50% de los casos, mientras que el SPG3 es especialmente frecuente en los casos de inicio durante la juventud. En la PEH recesiva, los fenotipos más comunes son el SPG7 y SPG5. De Souza et al.⁸³ han aportado tablas valiosas para el diagnóstico molecular.

Conclusiones

Esta revisión histórica de la ataxia ilustra la enorme evolución del conocimiento de las enfermedades cerebelosas degenerativas a lo largo de los últimos 150 años. Se han revisado las descripciones originales de los principales subtipos patológicos: AF, PEH, AOPC y ACC. Se ha prestado especial atención a la primera descripción detallada de la degeneración nigroestriada propuesta por Hans Joachim Scherer, cuya trayectoria personal y científica también se ha abordado. Las clasificaciones patológicas de la ataxia se han analizado desde un punto de vista crítico. La clasificación clínico-genética actual de las ataxias se ha actualizado considerando los recientes descubrimientos a nivel molecular.

Agradecimientos

Muchas gracias al profesor José Ramón Ricoy por introducirme en este complejo campo de la neuropatología, y por el estudio de la familia ilustrada en la figura 5. Igualmente quiero expresar mi agradecimiento al profesor Raymond Escourolle (†) por permitirme revisar el material patológico del Laboratorio Charles Foix (ahora Raymond Escourolle) del Hospital de La Salpêtrière (París) y usar las imágenes de las descripciones originales de Dejerine y Thomas (figura 3). Quiero aprovechar la ocasión para dar las

gracias a mis compañeros del servicio de neurología del Hospital de Valdecilla, y en especial a los profesores José Miguel Polo y Jon Infante, quienes desarrollaron sus tesis doctorales sobre ataxias hereditarias. Finalmente, ha sido un gran placer el intercambio de información sobre Hans Joachim Scherer con su hijo Marc.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Harding AE. The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984.
- Berciano J, Pascual J, Polo JM. History of ataxia research. En: Klockgether T, ed. Handbook of ataxia disorders. Nueva York: Marcel Dekker, Inc.; 2000.
- Bell J, Carmichael EA. On hereditary ataxia and spastic paraplegia. Vol. IV, parte III. En: Fisher RA, ed. Treasury in human inheritance. Cambridge: Cambridge University Press; 1939.
- Friedreich N. Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. Virchows Arch Pathol Anat Physiol. 1863;22:1-26.
- Friedreich N. Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. Virchows Arch Pathol Anat Physiol. 1863;26:391-419.
- Friedreich N. Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. Virchows Arch Pathol Anat Physiol. 1863;26:433-59.
- Friedreich N. Über Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. Virchows Arch Pathol Anat Physiol. 1876;68:145-245.
- Friedreich N. Über Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. Virchows Arch Pathol Anat Physiol. 1877;70:140-52.
- Ladame P. Friedreich's disease. Brain. 1890;13:467-537.
- Strümpell A. Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks. Arch Psychiatr Nervenkr. 1880;10:676-717.
- Strümpell A. Über eine bestimmte Form der primären kombinierten Systemerkrankung des Rückenmarks. Arch Psychiatr Nervenkr. 1886;17:217-38.
- Strümpell A. Über die hereditäre spastische Spinalparalyse. Dtsch Z Nervenheilk. 1893;4:173-88.
- Strümpell A. Die primäre Seitenstrangsklerose (spastische Spinalparalyse). Dtsch Z Nervenheilk. 1904;27:291-339.
- Harding AE. Hereditary "pure" spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1981;44:871-83.
- Polo JM, Calleja J, Combarros O, Berciano J. Hereditary "pure" spastic paraplegia: a study of nine families. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993;56:175-81.
- Buge A, Escourrolle R, Rancurel G, Gray F, Pertuiset BF. La paraplégie spasmodique familiale de Strümpell-Lorrain: une nouvelle observation anatomo-clinique. Rev Neurol (Paris). 1979;135:329-37.
- Grassin D-Y. La paraplégie spasmodique familiale (maladie de Strümpell-Lorrain). A propos de 11 généalogies [tesis doctoral]. Lyon: University Claude Bernard; 1975.
- Lorrain M. Contribution à l'étude de la paraplégie spasmodique familiale [tesis doctoral]. París: Universidad de París; 1898.
- Polo JM. Prevalencia de los síndromes espinocerebelosos familiares en Cantabria. Estudio nosológico, genético, clínico y neurofisiológico de la forma pura de la paraplégia espástica hereditaria [tesis doctoral]. Santander: Universidad de Cantabria; 1988.
- Dejerine JJ, Thomas A. L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. Nouv Iconogr Salpêtr. 1900;13:330-70.
- Menzel P. Beiträge zur Kenntniss der hereditären Ataxie und Kleinhirnatrophie. Arch Psychiatr Nervenkr. 1891;22:160-90.
- Berciano J. Nuevas contribuciones al conocimiento clínico y patológico de la atrofia olivopontocerebelosa [tesis doctoral]. Bilbao: Universidad de Bilbao; 1978.
- Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy. A review of 117 cases. J Neurol Sci. 1982;53:253-72.
- Loew P. L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse [tesis doctoral]. París: Universidad de París; 1903-1904.
- Keiller N. Four cases of olivo-ponto-cerebellar atrophy giving a history of heredity with three autopsies. South Med J. 1926;19:518-22.
- Hassin GB, Harris TH. Olivopontocerebellar atrophy. Arch Neurol Psychiatr (Chic). 1936;35:43-63.
- Welte E. Die Atrophie des Systems der Brückenfüsse und der unteren Oliven. Arch Psychiatr Nervenkr. 1939;109:649-98.
- Scherer HJ. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Kleinhirns. III. Mitteilung: genuine Kleinhirnatrophien. Z Ges Neurol Psychiatr. 1933;145:335-405.
- Scherer HJ. Extrapyramidale Störungen bei der Olivopontocerebellären Atrophie: ein beitrage zum Problem des lokalen vorseitigen Alterns. Z Ges Neurol Psychiatr. 1933;145:406-19.
- Critchley M, Greenfield JC. Olivo-ponto-cerebellar atrophy. Brain. 1948;71:343-64.
- Guillain G, Mathieu P, Bertrand I. Étude anatomo-clinique sur deux cases d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse avec rigidité. Ann Méd. 1926;20:417-59.
- Guillain G, Thévenard A, Jonesco. Un cas de syndrome cérébelleux du type de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse avec developpement progressif d'un état hypertonique. Rev Neurol (Paris). 1928;50:890-5.
- Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Oterino A. An early description of striatonigral degeneration. J Neurol. 1999;246:462-6.
- Berciano J, Ricoy JR, Rebollo M, Combarros O, Coria F, Val F. [Familial olivopontocerebellar atrophy (Menzel type). Apropos of a family followed for 46 years]. Arch Neurobiol (Madr). 1983;46:51-8.
- Infante J, Combarros O, Volpini V, Corral J, Llorca J, Berciano J. Autosomal dominant cerebellar ataxias in Spain:

- molecular and clinical correlations, prevalence estimation and survival analysis. *Acta Neurol Scand.* 2005;111:391-9.
36. Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy. En: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders.* Baltimore: Williams Wilkins; 1998.
 37. Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy (OPCA). En: Gilman, ed. *Neurobiology of disease.* Amsterdam: Elsevier; 2006.
 38. Berciano J, Boesch S, Pérez-Ramos JM, Wenning GK. Olivopontocerebellar atrophy: toward a better nosological definition. *Mov Disord.* 2006;21:1607-13.
 39. Martin JJ. Institut Born-Bunge [Internet]. Antwerp: Institute Born-Bunge; [s.d.]. Hans Joachim Scherer (1906-1945); [consultado 15 jul 2019]. Disponible en: <http://www.bornbunge.be/History/Scherer.shtml>
 40. Peiffer J, Kleihues P. Hans-Joachim Scherer (1906-1945), pioneer in glioma research. *Brain Pathol.* 1999;9:241-5.
 41. Kondziella D. Thirty neurological eponyms associated with the Nazi era. *Eur Neurol.* 2009;62:56-64.
 42. Strous RD, Edelman MC. Eponyms and the Nazi era: time to remember and time for change. *Isr Med Assoc J.* 2007;9:207-14.
 43. Scherer M. Some comments on the paper: Hans-Joachim Scherer (1906-1945), pioneer in glioma research. *Brain Pathol.* 2013;23:485-7.
 44. Kleihues P. Reply to Marc Scherer. *Brain Pathol.* 2013;23:488.
 45. Scherer M. Rather tiresome. *The Jerusalem Post* [Internet]. 21 oct 2014 [consultado 15 jul 2019]. Disponible en: <https://www.jpost.com/Opinion/October-22-Clear-violation-379440>
 46. Perry A. Practicing neuropathology under great adversity. *Brain Pathol.* 2013;23:i.
 47. Holmes G. A form of familial degeneration of the cerebellum. *Brain.* 1907;30:466-89.
 48. Greenfield JG. *The spino-cerebellar degenerations.* Oxford: Blackwell; 1954.
 49. Marie P, Foix C, Alajouanine T. De l'atrophie cérébelleuse tardive à prédominance corticale. *Rev Neurol (Paris).* 1922;2:849-85, 1082-111.
 50. Refsum S, Skre H. Nosology, genetics, and epidemiology of hereditary ataxias, with particular reference to the epidemiology of these disorders in Western Norway. *Adv Neurol.* 1978;19:497-508.
 51. Becker PE. Enfermedades de localización preferente en el sistema espinocerebeloso. En: *Genética humana.* Vol. 1. Barcelona: Toray; 1969.
 52. Eadie MJ. Olivo-ponto-cerebellar atrophy (variants). En: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology.* Vol. 21. Amsterdam: Elsevier North Holland; 1975.
 53. Königsmark BW, Weiner LP. The olivopontocerebellar atrophies: a review. *Medicine (Baltimore).* 1970;49:227-41.
 54. Sobue I, ed. *Spinocerebellar degenerations.* Tokio: Tokyo University Press; 1978.
 55. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet.* 1983;i:1151-5.
 56. Polo JM, Calleja J, Combarros O, Berciano J. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. *Brain.* 1991;114:855-66.
 57. Bertini E, Zanni G, Boltshauser E. Nonprogressive congenital ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2018;155:91-103.
 58. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain.* 1981;104:589-620.
 59. Harding AE. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: a clinical and genetic study of a disorder distinct from Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981;44:503-8.
 60. Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, Wallis J, South S, Nakamura Y, et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to chromosome 9. *Nature.* 1988;334:248-50.
 61. Chamberlain S, Shaw J, Wallis J, Rowland A, Chow L, Farral M, et al. Genetic heterogeneity at the Friedreich ataxia locus on chromosome 9. *Am J Hum Genet.* 1989;44:518-21.
 62. Keats BJB, Ward LJ, Shaw J, Wickremasinghe A, Chamberlain S. "Acadian" and "classical" forms of Friedreich ataxia are most probably caused by mutations at the same locus. *Am J Med Genet.* 1989;33:266-68.
 63. De Michele G, Filla A, Cavalcanti F, Di Maio L, Pianese L, Castaldo I, et al. Late onset Friedreich's disease: clinical features and mapping of mutation to the FRDA locus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:977-9
 64. Klockgether T, Chamberlain S, Wüllner U, Fetter M, Dittmann H, Petersen D, et al. Late onset Friedreich's ataxia, molecular genetics, clinical neurophysiology, and magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* 1993;50:803-6.
 65. Palau F, De Michele G, Vilchez JJ, Pandolfo M, Monros E, Coccozza S, et al. Early-onset ataxia with cardiomyopathy and retained tendon reflexes maps to the Friedreich's ataxia locus on chromosome 9q. *Ann Neurol.* 1995;37:359-62.
 66. Campuzano V, Montermini L, Moltó MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science.* 1996;271:1423-7.
 67. Dürr A, Cossée M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med.* 1996;335:1169-75.
 68. Berciano J, García A, Infante J. Peripheral nerve involvement in hereditary cerebellar and multisystem degenerative disorders. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:907-32.
 69. Arias M. Keys to overcoming the challenge of diagnosing autosomal recessive spinocerebellar ataxia. *Neurologia.* 2019;34:248-58.
 70. Fogel BL. Autosomal-recessive cerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2018;147:187-209.
 71. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: a study of eleven families, including descendants of the "Drew family of Walworth". *Brain.* 1982;105:1-28.
 72. Hammans SR. The inherited ataxias and the new genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:327-32.
 73. Coarelli G, Brice A, Durr A. Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *F1000Res.* 2018;7.

74. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol*. 2018;266:533-44.
75. García-Murias M, Quintáns B, Arias M, Seixas AI, Cacheiro P, Tarrío R, et al. 'Costa da Morte' ataxia is spinocerebellar ataxia 36: clinical and genetic characterization. *Brain*. 2012;135:1423-35.
76. Serrano-Munuera C, Corral-Juan M, Stevanin G, San Nicolás H, Roig C, Corral J, et al. New subtype of spinocerebellar ataxia with altered vertical eye movements mapping to chromosome 1p32. *JAMA Neurol*. 2013;70:764-71.
77. Seixas AI, Loureiro JR, Costa C, Ordóñez-Ugalde A, Marcelino H, Oliveira CL, et al. A pentanucleotide ATTTTC repeat insertion in the non-coding region of DAB1, mapping to SCA37, causes spinocerebellar ataxia. *Am J Hum Genet*. 2017;101:87-103.
78. Harding AE. "Idiopathic" late onset cerebellar ataxia. A clinical and genetic study of 36 cases. *J Neurol Sci*. 1981;51:259-71.
79. Ramos A, Quintana F, Díez C, Leno C, Berciano J. CT findings in spinocerebellar degeneration. *Am J Neuroradiol*. 1987;8:635-40.
80. Berciano J. Multiple system atrophy and idiopathic late-onset cerebellar ataxia. En: Manto M, Pandolfo M, eds. *The cerebellum and its disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
81. Choi KD, Choi JH. Episodic ataxias: clinical and genetic features. *J Mov Disord*. 2016;9:129-35.
82. Schüle R, Schöls L. Genetics of hereditary spastic paraplegias. *Semin Neurol*. 2011;31:484-93.
83. De Souza PVS, de Rezende Pinto WBV, de Rezende Batistella GN, Bortholin T, Oliveira ASB. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks. *Cerebellum*. 2017;16:525-51.